

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 20 日現在

機関番号：15401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2014

課題番号：25560051

研究課題名(和文) ごはんは免疫を強くするか? - グルカンによる生体防御システム活性化の分子基盤

研究課題名(英文) Molecular basis of immunomodulatory effect of dietary alpha-glucans

研究代表者

河本 正次 (Kawamoto, Seiji)

広島大学・先端物質科学研究科・教授

研究者番号：90294537

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、米由来の α -グルカンが生体防御能の調節を介して日本人の健康増進に一役買っているのではないかと仮説を検証することを目的とした。

米由来のデンプン含有食をアレルギー性鼻炎モデルマウスに自由摂食させたところ、著明な鼻炎症状の進展抑制が認められた。一方、米デンプンの摂食は本モデルの獲得免疫応答には影響を及ぼしていないことが明らかとなった。この抗炎症作用はもち米由来デンプンよりもうるち米由来デンプンにおいてより顕著であり、同機能性を担う主要な α -グルカン構造単位がアミロースであることが示唆された。更に米デンプンの摂取量調節により当該機能性を必要に応じて発揮せうる可能性を見いだした。

研究成果の概要(英文)：Objective of this study was to test the hypothesis that rice-derived α -glucan plays a role in health-promotion of Japanese people through modulation of host-defense system.

Oral feeding with rice-derived starch significantly suppressed the development of nasal symptoms in a murine model of allergic rhinitis without affecting adaptive immunity. The anti-inflammatory effect was more potent in uruchi-rice than in mochi-rice, suggesting that a major anti-allergic α -glucan unit was amylose. I also found a possibility that one could modulate such anti-allergic potency by regulation of rice starch consumptions.

研究分野：食品機能学

キーワード： α -グルカン

1. 研究開始当初の背景

日本人の主食である白いごはん(米飯)の主たる栄養学的な役割は米のデンプンによるエネルギーの供給にあることはいまでもない。しかしながら、「なぜ、ごはん食を主体とする日本食がからだに良いのか?」という命題に対する詳細な食生活学的な知見については必ずしも集積されていないのが現状である。

米飯の食品生理機能については、含有されるタンパク質に着目した栄養学的研究などが我が国を中心として進められてきている(Biosci. Biotechnol. Biochem. 71, 694, 2007 他)。これに対し、米の炭水化物であるデンプンに関しては上記にて指摘した「エネルギー源である」とする「食品学的常識」から、その機能性、特に食品免疫学的見地からの検討については全く未着手の状態であった。

他方で 2011 年度のノーベル生理学・医学賞が「自然免疫シグナル伝達経路による免疫賦活作用の発見」に授与されたことを皮切りに、おなかの腸管免疫系を中心とした機能性食品成分の感知機構、ならびに当該センシングを基調とした食品免疫学的生理機能の発現メカニズムの解明に向けた研究がますます本格化しようとしている。中でも、糸状菌由来の β -グルカンが抗原提示細胞上の自然免疫受容体である C 型レクチン様受容体によって感知され免疫賦活能を発揮していることが発見され(Nature 413, 36, 2001 他)、食餌性多糖類が有する全く新たな健康増進作用を免疫調節の観点から再探訪する時代が訪れようとしている。

研究代表者はこれまでに、食餌性の β -グルカン(コンニャクグルコマンナンなど)がアレルギーや自己免疫疾患等の起炎症性諸疾患に対して予防作用を示すことなど、その多彩な免疫調節作用を明らかにしてきた(Arch. Dermatol. Res. 300, 95, 2008; IAAI 141, 95, 2007; Clin. Exp. Allergy 36, 102, 2006; Int. Arch. Allergy Immunol. 136, 258, 2005 他)。

更に研究代表者は、動物デンプンとも呼ばれる β -グルカンであるグリコーゲンにも免疫賦活作用を認めること、また、海産物由来のグリコーゲンが哺乳類由来のそれに比べて顕著な自然免疫系活性化能を有することも見いだしている(未発表データ)。

以上の背景ならびに自身の先行研究成果から研究代表者は、「米由来の β -グルカンにも未知の免疫調節能が隠されているのではないか?」という、常識外の作業仮説を想起するに至った。

2. 研究の目的

本研究では、米由来の β -グルカンがエネルギー源としての役割のみならず、「生体防御

能の調節を介して日本人の健康増進に一役を買っているのではないか?」とする作業仮説の検証、ならびにその免疫調節メカニズムの解明を進めると共に、当該健康増進に資する「ごはん食生活」を提案することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 米由来 β -グルカン含有飼料の作製

米由来の β -グルカン分子種として、うるち米由来の精製デンプン、および、もち米由来の精製デンプンをそれぞれ 5%含むマウス飼料(CRF-1 diet、オリエンタル酵母)を作製した。

(2) 米由来 β -グルカン含有飼料のアレルギー性鼻炎モデルマウスへの摂食試験

上記の飼料をモデルアレルゲンである卵白アルブミン(OVA)と水酸化アルミゲル(Alum)の腹腔内免疫、および OVA の経鼻感作を基調とするアレルギー性鼻炎モデルマウスに自由摂食させた。鼻炎症状に対する影響を OVA 経鼻感作後 5 分間におけるくしゃみ行動回数を計測することにより評価すると共に、OVA 特異的免疫応答に及ぼす影響を同アレルゲン特異的な IgE、IgG1、および IgG2a 抗体応答を酵素抗体法で解析することにより評価した。

(3) 米由来 β -グルカンの摂食が全身性制御性 T 細胞の動態に及ぼす影響の検討

米デンプン含有食の摂食が上記モデルにおける全身性の免疫抑制機能に及ぼす影響を確かめるために、摂食群の脾臓における制御性 T 細胞の動態を anti-CD4 抗体と anti-Foxp3 抗体を用いたフローサイトメトリーにより評価した。

(4) 米由来 β -グルカン摂食効果の用量依存性の検討

上記一連の摂食試験につき、より define された系における再現性確認、および米由来デンプンの用量依存性を確かめるべく、化学組成が全て既知の飼料(AIN-93M diet、オリエンタル酵母)を用いた同様の摂食追試験を試みた。本試験系では、AIN-93M が元々 46%含有するコーンスターチをうるち米、またはもち米由来のデンプンで 5%置き換え(41%コーンスターチ)、10%置き換え(36%コーンスターチ)、および、飼料中のデンプンが全て米由来のデンプンで置き換えられた飼料(46%米デンプン)をそれぞれ上記のアレルギー性鼻炎モデルマウスへの摂食試験に供した。

4. 研究成果

(1) 米由来 α -グルカンの摂食によるアレルギー性鼻炎モデルの症状緩和

まず CRF-1 飼料をベースとした米デンプン含有食の摂食効果を調べたところ、うるち米由来のデンプンを摂食させた群において鼻炎症状の進展が有意に抑制されていることが判明した。一方、うるち米デンプン摂食群における IgE 抗体産生は通常食対照群におけるそれと有意な差異を認めないことも明らかとなった。この結果から、うるち米由来デンプンの摂食が本モデルにおけるアレルギー予防作用を発揮させうること、また、その食品免疫学的な作用点のアレルゲン特異的な免疫応答以降のエフェクター相にある可能性が推察された。

また、もち米由来デンプンの摂食群においても鼻炎症状が抑制される傾向が認められたものの、その度合いはうるち米由来デンプン摂食群においてより顕著であることも明らかとなった。

以上の結果から、米由来 α -グルカンが抗炎症を基調とした免疫調節作用を有すること、また、その活性本体としては、もち米デンプンの α -グルカン分子種であるアミロペクチンよりも、うるち米に含まれるアミロースの方がより強力であることが推察された。

(2) 米由来 α -グルカンの摂食が全身性の制御性 T 細胞動態に及ぼす影響

続いて上記の試験群における脾臓中の CD4⁺Foxp3⁺制御性 T 細胞の数をフローサイトメトリーにより追跡したところ、うるち米由来デンプン摂食群における同サブセットの細胞数は通常食群におけるそれと同程度であることが判明した。この結果から、うるち米由来デンプン摂食により認められたアレルギー性鼻炎症状の緩和が全身性制御性 T 細胞の増加を基調とした免疫抑制作用によりもたらされたものではないことが示唆された。

(3) 米由来 α -グルカンの抗炎症作用発揮に対する用量依存性の検討

米由来 α -グルカンのアレルギー性鼻炎予防効果の再現性確認と用量依存性の検討につき、より組成が define された AIN-93M 飼料をベースとした混餌飼料の自由摂食系を用いて検討した。その結果、うるち米由来デンプン（5%および 10%含有）の摂食が OVA 誘発性のアレルギー性鼻炎症状の進展を再現良く抑制すること、また、同食餌の摂食が OVA 特異的 IgE 抗体応答など、獲得免疫応答には全く影響を及ぼしていないことを確認した。

続いて、うるち米由来デンプンの含有量を 46%に引き上げたところ、予想外にもそのアレルギー性鼻炎抑制効果が減退してしまうことが判明した。この結果は、食餌中のうるち米デンプン量を適宜コントロールすることにより、必要なときにだけ当該食品機能性を発揮させるような献立の作製などが可能であることを想起させるものであり、食生活学的にも極めて有益な知見を与えるものと期待される。

更にアミロペクチンを主体とするもち米デンプン含有食の摂食追試験も本系で平行して実施したが、そのアレルギー性鼻炎効果はうるち米デンプン含有食のそれほど顕著ではないことも追認された。この結果から、米デンプンの抗アレルギー作用を担う主要な α -グルカン構造単位がアミロースであることが強く示唆された。

(4) 米由来 α -グルカンによる抗炎症作用機構の全容解明に向けた今後の展望

本研究では、米由来 α -グルカン、とくにうるち米デンプンに含まれるアミロースが著明なアレルギー予防効果を有することが明らかとなった。一方で本 α -グルカンの摂食は獲得免疫応答や全身性の制御性 T 細胞動態には影響を及ぼしておらず、その食品免疫学的な作用点の究明が今後の重要な課題である。その候補としてはまず、I 型アレルギー反応の起点となる肥満細胞が上げられよう。米デンプンが腸管免疫系にいかにかセンシングされ、離れた鼻局所のエフェクター免疫応答を遮断しうるのか、その全容解明が必要である。米デンプン摂食群の腸管局所における制御性 T 細胞や樹状細胞の動態と機能については本研究では未検討のままであり、これらのサブセットが米デンプン摂食により免疫抑制型に変換されているか否か、そして当該細胞群が腸管から病態局所に抗炎症性の bystander effect を発揮している可能性の検証をまず急ぐことが肝要である。腸管を主たる局在先とする起アレルギー性の 2 型自然リンパ球が米デンプンの摂食により下方制御を受けている可能性も合わせて検証する必要がある。

また、米デンプンが腸内フローラに影響を及ぼして食品機能性を発揮している可能性も大いにあり得る。これを検証する菌叢解析のほか、もし当該変調を認めた場合には米デンプン摂食群の糞便移植により抗アレルギー作用が対照通常食群に移入できるか否か（すなわち、米デンプンの抗炎症作用が腸内フローラや関連プレバイオティクスの変調を介して引き起こされているか否か）について検証することも大変有意義であると思われる。

機能性デンプンとして難消化性デンプンを中心とした検討が生活習慣病などをターゲットに進められているが、本研究にて見い

だされた主要な α -グルカン活性本体は難消化性デンプンを生じやすいアミロペクチンではなくアミロースであり、米デンプンの抗アレルギー効果が難消化性デンプンを介して発揮されている可能性については更なる検討が必要である。また、アミロース構造がいかなるメカニズムで腸管の自然免疫細胞サブセットや腸管上皮細胞に認識されているのか、あるいはアミロースをC源とした腸内フローラによる抗炎症作用を伴った資化・発酵がおなかの中で起こっている可能性を検証することも極めて興味深い今後の課題である。

上記一連の検討を更に進めることにより、「米飯がからだにいい理由」の科学的裏付けがよりソリッドになることが予想されるのみならず、当該知見を利用した「ごはん食による新たな疾病予防食生活の提案」にも有益な指針を与えるものと大いに期待される。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表](計 1 件)

1. 河本正次 食による病気の予防を目指して-「おいしい広島」からの発信. フードテクノひろしま平成26年度第4回研究会(2015年2月23日、広島市、広島グランドインテリジェントホテル、招待講演)

6. 研究組織

(1)研究代表者

河本 正次 (SEIJI KAWAMOTO)
広島大学・先端物質科学研究科・教授
研究者番号：90294537